

肠道微生态紊乱与肝脾不和之肠易激综合征的关联性分析

旺建伟 王一鸣 赵清玉 赵文静 隋方宇 关子赫 张 森

〔作者简介〕 旺建伟,医学博士,教授,硕士生导师,研究方向为中药基本理论及组方配伍规律研究。目前任教于黑龙江中医药大学,并担任中华中医药学会中药基础理论分会会员,中国民族医药学会教育研究分会理事,校级重点学科临床中药学学科后备带头人。主持国家自然科学基金 1 项,省部级课题 5 项,厅局级科研项目 4 项,全国中医药创新骨干人才培养项目 1 项,校创新人才资助项目 1 项。发表学术论文近百篇。参编著作、教材 10 余部。获黑龙江省科技进步二等奖 1 项、三等奖 5 项;黑龙江省高等教育教学研究成果奖一等奖 1 项、二等奖 2 项。

摘 要 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发病机制复杂,存在肠道功能与精神心理相互作用的特点,因而被认为是身心疾病。中医将 IBS 归属于泄泻、郁证等,其病机多为肝旺脾虚,肝强脾弱导致肠道功能与情志异常。目前,有研究认为,肠道微生态学许多机制和观念与中医学理论体系密切相关。肠道微生态紊乱在 IBS 病程发展中的作用日益引起关注。IBS 是目前公认的与肠道微生态联系最为密切的疾病之一,肠道微生态失衡可引起/加重 IBS 患者病症。因此,本文从肠道微生态角度出发,论述肠道微生态失调与 IBS 的关联,以阐明肠道微生态与肝脾不和病机观点的相关本质,为肝旺脾虚证分析提供客观的、微观的、动态的微生物学基础,为 IBS 的预防与治疗奠定肠道微生态学研究基础。

关键词 IBS 肠道微生态 肠道菌群 肝脾不和

中图分类号 R256

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.03.001

现今,很多研究者认为肠道微生态学中许多机制和观念与中医学理论体系密切相关,阐明肠道微生态与中医理论的相关本质对于研究中医药和肠道微生态的相互作用以及从中医角度治疗微生态失调等相关疾病意义重大^[1,2]。且中药作用机制可直接通过调控肠道微生态与影响宿主共代谢物质而实现。因此,肠道微生态成为中医药研究的热点与切入点。近年来,肠道微生态紊乱在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)病程发展中的作用日益引起关注。IBS 是目前公认的与肠道微生态联系最为密切的疾病之一,二者互为因果关系,肠道微生态失衡可引起/加重 IBS 患者病症。IBS 机制复杂,涉及肠道动力异常、内脏敏感度、肠道免疫功能紊乱、肠道菌群失衡、

肠道屏障功能异常、精神心理疾病诱发等多重因素,且多重因素间有着共同、交叉、互为影响的作用。中医学认为肝旺脾虚是 IBS 发展过程中的必经阶段,在其病机演变中居重要地位。可见,中医学肝失疏泄、横逆犯脾、脾气渐虚、肝脾不和的病机观点与肠道微生态变化有关,两者间可能具有某些共同的、客观的、量化的物质基础。

一、肠道微生态的概述

肠道可以看作是一个丰富的、能够自行调整的微生态,其中肠道菌群处于核心地位直接影响肠道微生态,肠道屏障及菌群代谢产物通过与菌群、机体作用间接影响肠道微生态系统。肠道菌群的平衡保证着机体营养物质供给维持,使肠道屏障发挥正常生理功能,肠道屏障为肠道菌群提供繁殖环境,保护原生菌群结构稳定。二者彼此作用,共维持肠道微生态健康。

1. 促消化和营养吸收:肠道作为消化系统的一部分,基础功能是吸收营养与消化,肠道菌群也参与其中。双歧杆菌在肠道中合成人体必须营养物质,并且与其他菌群作用释放信号分子推进胃肠动力以及提高肠道免疫而抗感染^[3]。肠道菌群的代谢过程中可

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81573870);中国博士后科学基金第八批特别资助项目(2015T80376);黑龙江省自然科学基金资助项目(面上项目)(H2015020);黑龙江中医药大学优秀青年骨干教师支持计划项目(15041190044);全国中医药创新骨干人才培养项目(国中医药人教函[2019]128号);黑龙江省中医药科研项目(ZHY2020-076)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学

通信作者:张森,博士,电子邮箱:zhangmiaohlj2019@163.com

分泌大量活性酶使消化液难以分解的膳食残留物进一步分解,并释放短链脂肪酸(shortchain fatty acids, SCFAs)。SCFAs 丁酸作为原材料参加肠道细胞能量代谢,与肠上皮细胞作用为肠道菌群的生长繁殖提供营养^[4]。

2. 调节免疫功能:肠道菌群与人体免疫之间有着复杂关联,人体约 70% 免疫球蛋白分泌在肠道内完成。菌群调控免疫水平,同时肠道免疫也决定菌群结构^[5]。肠道有益菌诱导肠道黏膜免疫细胞识别并减少炎症反应,肠道内致病菌诱导下的炎症反应,使其他菌群不被免疫细胞所杀灭^[6]。菌群与肠黏膜、肠上皮细胞及涵盖在内的菌群代谢产物构成多重御防体制^[7]。优势菌群代谢产物 SCFAs 是肠道免疫调控的关键介质,SCFAs 乙酸减轻葡聚糖硫酸钠诱导性结肠炎和关节炎,SCFAs 丙酸和 SCFAs 丁酸对树突细胞免疫应答有抑制作用,降低炎症细胞基因转录和炎症细胞因子表达水平^[8-10]。

3. 调节神经系统功能:肠道菌群及其代谢产物可影响或参与神经系统功能。肠道菌群通过肠神经系统(enteric nervous system, ENS)与迷走神经连结可影响中枢神经系统(central nervous system, CNS)功能。菌群代谢产物诱导神经递质释放,影响肠内分泌细胞分泌并将信号分子通过外周血液循环传导至 CNS^[11]。肠道菌群代谢过程代谢产物 SCFAs、间接产物神经递质与细胞因子如 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺、 γ -氨基丁酸(GABA)等不仅作用于迷走神经与 ENS 向 CNS 传递信号,还能进入循环系统作用于下丘脑及相关区域调控内分泌而影响 CNS^[12]。肠道菌群与免疫细胞作用,促进细胞因子与组胺等免疫活性物质释放而调节中枢神经功能。脑部室周器和脉络丛细胞中也有相关免疫受体的表达,能够应答细菌代谢产生的内毒素^[13]。

4. 构建肠道生物屏障:肠道菌群占据肠道表面,在物理空间形成一层“菌膜屏障”阻止了病原体与其他有害物质与肠上皮细胞直接接触。优势菌群因其庞大的数量在肠道微生态中有着强竞争力而占据肠道营养优先级。菌群代谢产物间接抑制致病菌群,释放免疫诱导因子(防御素、细菌毒素、抗菌肽、 H_2O_2 等),维护肠道微生态稳定。SCFAs 控制致病菌生存环境,对肠道屏障具有维护和加固作用^[14]。

二、肠道微生态与 IBS

1. 菌群失调:IBS 患者基本存在不同程度的肠道

菌群失调。患有 IBS 肠道内双歧杆菌、乳杆菌数量减少使肠道定植抗性减弱^[15]。SCFAs 调节肠道 pH 值使其维持在弱酸性水平利于有益菌群的生存并控制外来致病菌群的增长^[16]。肠道菌群与肠道屏障的修复更新有直接联系。肠道有益菌分泌 SCFAs 诱导分泌黏蛋白,与肠黏膜屏障修复物质——白介素(interleukin, IL)-18 分泌有关,参与肠道免疫环节降低炎症物质表达水平^[17,18]。此外,SCFAs 作为介质还可调控 5-HT 肠内浓度,从而间接影响着肠道动力、免疫系统、血管收缩等多项功能。IBS 治疗针对肠道菌群紊乱采用抗生素及益生菌制剂疗法发挥一定效果。如抗生素利福昔明调整肠道菌群降低内脏感觉阈值使 IBS 得到缓解^[19]。益生菌联合制剂通过改善菌群结构、减轻黏膜层炎症反应、修复肠道屏障增加定植抗性使肠生态回到平衡^[20]。

2. 神经免疫调节网络异常:IBS 的发生、发展过程与机体神经免疫调节网络密切相关。菌群代谢产物通过 ENS 传递信号与 CNS 连接。肠神经系统涵括食道到肛门消化道内壁,大约有上万神经节和四亿神经元调控消化道平滑肌运动、消化液分泌、局部血管血流量等功能。神经-免疫-内分泌网络沟通使脑部与肠道功能关联,沿着脑-肠轴进行下-上调节或是上-下调节^[21]。脑肠轴神经递质 5-HT 是调节网络中关键物质。神经功能紊乱、内分泌失调、免疫功能异常使神经-免疫-内分泌网络打破固有平衡状态,改变机体神经功能、免疫调节和内分泌水平。

肠道微生物群影响下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴活跃性而调节压力应答阈值^[22]。通过调节下丘脑皮质酮释放因子及脑皮质与海马体中脑源性神经营养物质、2A 亚型 N 甲基-D-天冬氨酸受体、5-HT 受体表达水平调节 HPA 轴活动^[23]。HPA 轴在体液代谢、免疫调节、内分泌调节过程中释放相关物质如糖皮质激素、盐皮质激素、儿茶酚胺等对于肠道微生态产生影响。有研究指出,应激情绪诱导的 HPA 轴影响肠道屏障通透性和诱导肠道免疫失调引发肠道微生态失衡^[24]。菌群代谢产物进入循环系统通过 HPA 轴影响促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)合成,是导致内脏过敏症状以及肠道动力异常的因素之一。CRF 与 5-HT 分泌有关^[25]。

人体内 95% 的 5-HT 由肠嗜铬细胞分泌,是脑-肠轴关键信号物质,在调控神经内分泌与肠道功能间发挥重要作用。5-HT 释放转运因子(serotonin

transporter, SERT) 失调使肠道动力系统紊乱和诱导 IBS 内脏过敏。肠道黏膜细胞和迷走神经末梢相连, 接受肥大细胞发出的免疫因子(组胺、蛋白酶、5-HT、CRF)、巨噬细胞释放细胞因子做出应答影响着内脏感觉^[26]。IBS 发展的前期环节中肠道屏障损伤以及肠道菌群失调触发免疫, 肠道免疫细胞激活向迷走神经输放信号物质, 降低感觉阈值而引起内脏敏感。前期研究中发现, IBS 内脏过敏大鼠血清 5-HT 浓度与正常对照组比较, 差异有统计学意义, 给药后内脏敏感度下调, 5-HT 水平下降, 认为 IBS 内脏高敏性与 5-HT 的过度表达有关^[27]。疏肝健脾方通过影响结肠黏膜 5-HT 表达和再摄取因子介导的相关离子转运而改变结肠分泌, 影响 5-HT 及相关受体释放、降低结肠中肥大细胞的表达是给药后降低了大鼠内脏敏感的原因^[28]。

IBS 症状中出现情感调节功能障碍与 5-HT 水平异常和肠道低水平促炎反应有关。脑组织中的 5-HT 以旁分泌的方式作用于中枢情感区域影响情绪。肠道免疫激活产生 IL-10、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 等炎性物质影响 5-HT 合成。此外, 这些炎性物质进入血液循环可透过血-脑脊液屏障转运影响脑功能。益生菌制剂改善免疫水平和降低肠道免疫促炎物质——IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、5-HIAA 的表达而调高 5-HT 水平用于抑郁症的治疗。

三、肠道微生态失衡与肝脾不和的关联

历代医家多认为肝脾不和是肝脾之间相克乘侮不良关系。肝旺而导致肝气乘脾, 脾虚而肝气克制太过, 抑或是肝旺与脾虚并重, 都可认为属于肝脾不和范畴。

脾胃者, 仓廪之官, 五味出焉, 主运化。脾胃运化功能正常, 脾才能散精, 机体才能吸收精微物质而发挥正常生理功能。故此脾为后天之本, 为气血生化之源。肝主疏泄, 对于气机的调畅起着重要的作用, 能促进脾气上升, 脾升则健运, 协助胃浊下降, 所以肝的疏泄功能对促进脾胃受纳运化功能有极其重要的作用, 正如唐容川所云: “木之性主于疏泄, 食气入胃, 全赖肝木之气以疏泄之, 而水谷乃化”(《血证论·脏腑病机论》)。肝脾不和, 则疏泄失常, 脾有失运化。研究表明, 肠道菌群是肠道吸收营养与消化功能中重要物质基础, 参与机体营养物质吸收, 肠道菌群失调可导致消化吸收障碍。

脾胃具有抵御邪气侵入机体的作用, 《灵枢·五癯津别论》云: “脾为之卫”, 由于饮食不当或其他因

素如情志不遂, 致邪气侵入, 若邪气偏胜, 正不胜邪, 则病邪侵入机体引发疾病。肠道菌群的结构、代谢与机体有着深远的影响。肠道屏障具有隔绝病原体以及调节肠道免疫的功能。不良饮食、情绪可致肠道屏障受损、菌群失衡, 即“正气不足而邪气侵入”, 是引发多种肠道疾病甚至代谢异常的根源。

脾在志为思, “思出于心, 而脾应之”。思虑过度, 所思不遂, “思则心有所存, 神有所归, 正气留而不行, 故气结矣”(《素问·举痛论篇第三十九》), 有碍于脾之运化。故思虑过度, 常致不思饮食, 脘腹胀闷等症。肝在志为怒, 肝的疏泄功能正常, 气机调畅, 气血和调, 则心情舒畅。肝失疏泄, 或肝郁气滞, 或升泄太过, 均可致情志异常。肝脾不和可致情志失畅。脾胃疾病症状中常出现焦虑、抑郁等情志不良症状, 焦虑、抑郁症患者亦常出现肠道菌群失调症状, 说明人体情志变化与肠道菌群有关。内分泌功能与情志变化均由脑部神经系统调控, 肠道微生态的失衡与肝脾不和的关联亦可以看作是肠道菌群与神经内分泌功能的相互作用。CNS 通过转导神经递质向 ENS 输送信号或影响内分泌的途径影响着肠道菌群。菌群代谢产物通过诱导神经递质释放、激活免疫、改变肠道分泌等途径影响神经系统功能。菌群代谢产物通过肠黏膜上皮细胞作用, 肠神经受体信号转导等路径, 使肠道菌群与脑肠轴实现交流。脑部神经免疫网络决定情志与机体各个器官的代谢调节。肠道微生态失调导致神经免疫网络调节异常, 从而在疾病中表现出肠道功能紊乱与代谢、情志失调的双重症状。

由此可见, 中医脾胃主受纳运化, 肝主疏泄调情志, 与肠道微生态的功能均有直接关联性, 肠道微生态学当中许多机制和观念与脾肝理论体系密切相关, 二者具有一定的统一性、相关性。阐明肠道微生态与肝脾的相关性既有助于研究 IBS 与肠道微生态变化关联, 又能从中医角度分析及治疗 IBS 微生态失调。

四、总结与展望

IBS 是一种表现为肠道功能异常, 涉及内脏感觉、情志不良的社会心理疾病, 病因病机复杂多因, 非单一角度而能论证其机制。中医的整体辨证分析研究 IBS 具有全面、客观特点, 肠道菌群及代谢产物对于胃肠道运动功能、肠道免疫、内脏感觉、精神状态都有着千丝万缕的联系, 亦具有整体性、系统性, 与中医整体辨证观有异曲同工之处。故此, 以肠道微生态变化为切入点, 结合中医学与肠道微生态学, 通过客观的、微观的、动态的微生物学基础分析、阐明中医证

候,为中医辨证提供客观化、规范化的依据。亦为复方中药与肠道微生态及其与宿主共代谢物相互作用的研究则提供作用实质内涵分析基础,为中医药理论与肠道微生态学相关研究提供研究基础。

参考文献

- 蔡子微, 康白. 关于中医学与微生态学在原理上的统一性[J]. 中国微生态学杂志, 1995, 7(4): 43-48, 55
- 魏曦. 微生态学刍议[J]. 中国微生态学杂志, 1989, 1(1): 4-5
- Emily BH, Gao CX, James V. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146 (6): 1449-1458
- 彭帅, 沈磊. 肠道菌群与炎症性肠病的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(16): 3141-3145, 3150
- Nobuhiko K, Gabriel N. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146 (6): 1477-1488
- Lyu Y, Wu L, Wang F, *et al.* Carotenoid supplementation and retinoic acid in immunoglobulin A regulation of the gut microbiota dysbiosis [J]. *Exp Biol Med*, 2018, 243 (7): 613-620
- 李心悅, 李在玲. 短链脂肪酸与食物过敏的肠道黏膜免疫[J]. 临床儿科杂志, 2021, 39(6): 471-475
- Alessandri G, Ossiprandi MC, Macsharry J, *et al.* Bifidobacterial dialogue with its human host and consequent modulation of the immune system[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2348
- 杨玉婷, 倪吉祥, 徐彪, 等. 肠道菌群通过短链脂肪酸参与过敏性哮喘发病的相关机制研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(23): 109-112
- 陶嫦立, 刘功良. SCFAs对肠道免疫稳态及肿瘤发生发展的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(8): 1009-1013
- 刘萍, 罗本燕. 肠道微生态与中枢神经系统疾病的相关性[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(4): 251-254
- Vanessa Ridaura, Yasmine Belkaid. Gut microbiota: the link to your second brain[J]. *Cell*, 2015, 161(2): 193-194
- Vitkovic L, Konsman JP, Bockaert J, *et al.* Erratum: cytokine signals propagate through the brain[J]. *Mole Psychiat*, 2001, 249(6): 604-615
- Sun MM, Wu W, Liu ZJ, *et al.* Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(1), doi: 10.1007/S00535-016-1249-9
- 李书超, 林伟章, 邓亮. 肠易激综合征患者的肠道菌群变化及其临床价值分析[J]. 吉林医学, 2018, 39(9): 1653-1654
- Matteo S. SCFAs – the thin microbial metabolic line between good and bad[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019, 15(6): 318-319
- Macia L, Tan J, Vieira AT, *et al.* Metabolite – sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre – induced gut homeostasis through regulation of the inflfl ammasome [J]. *Nature Commun*, 2015, 6(1): 6734
- Claudia N, Marco C, Charlotte MB, *et al.* The effect of short – chain fatty acids on human monocyte – derived dendritic cells [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(2): 16148
- 岑泳欣, 王立生. 利福昔明治疗肠易激综合征的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(4): 747-751
- 周巍, 白珩. 抗生素和益生菌制剂治疗腹泻型肠易激综合征 (IBS – D) 的临床研究[J]. 中国医药科学, 2014, 4(10): 74-76
- Mahmoud S, Elena PC, Fernando RV. An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms[J]. *Rheumatol Int*, 2015, doi: 10.1007/S00296-014-3109-9
- Monica V, Raquel H, Yuan LJ. Nutritional protective mechanisms against gut inflammation [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 6(24): 929-939
- Kimberly A, Krautkramer JH, Kymberleigh AR, *et al.* Diet – Microbiota interactions mediate global epigenetic programming in multiple host tissues [J]. *Mol Cell*, 2016, 5(25): 982-992
- Marin AI, Goertz EJ, Ren TT, *et al.* Microbiota alteration is associated with the development of stress – induced despair behavior [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 43859
- 刘涛, 刘霞, 张驰, 等. 基于脑 – 肠 – 菌轴阐述针刺与肠易激综合征的关系[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(8): 152-155
- 庄肇朦, 谢敏, 张益光, 等. 腹泻型肠易激综合征大鼠肠道树突细胞对 Th1/Th2 免疫平衡以及内脏高敏感的影响[J]. 胃肠病学, 2020, 25(7): 400-404
- 旺建伟, 赵文静, 胥风华, 等. 内脏高敏性大鼠肠道敏感性与 5-HT 相关性 & 痛泻要方对其干预作用 [J]. 中医药信息, 2009, 26(4): 78-80, 1
- 赵鲁卿, 张声生, 卢小芳, 等. 疏肝健脾方对腹泻型肠易激综合征大鼠的治疗作用及对肥大细胞、5-HT 通路的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(8): 589-594

(收稿日期: 2021-10-28)

(修回日期: 2022-01-30)

欢迎订阅

欢迎赐稿